

A 2003 – 2006 közötti időszakban az OTKA kutatási támogatás felhasználásával az alábbi tudományos programot sikerült megvalósítani:

1. Anyai steroid, terbutalin és amilorid kezelés hatása a vízterek perinatális átrendeződésére.

H-NMR spektroszkópiás vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy nyúl magzatokban és újszülöttekben a fizikai vízterek sajátos változása következik be. Az agy és tüdőszövetekben a mobilitásában korlátozott kötött vízfrakció terhére a szabad vízfrakciók aránya a gesztációs kor előrehaladtával progresszíven fokozódik. A jelenség a fiziológiai adaptációs folyamat része, feltétele az újszülöttek élettani dehidrációjának. A vízterek ily módon történő átrendeződése következtében az agy víztartalma úgy csökkenhet, hogy megőrzi volumenét, másrészt lehetővé válhat a tüdőfolyadék eliminálása és a tüdő posztnatális gázcserére történő felkészülése.

A perinatológiai gyakorlatban kiterjedten alkalmazott anyai steroid és Beta-mimetikus tokolízis kezelés hatása a vízterekre részleteiben nem ismert, holott mindkét gyógyszeres kezelés jelentős hatással bír a membrán ion- és vízcsatornáinak expressziójára, az amilorid pedig a Na^+/H^+ antiporter és Na-csatorna aktiválását gátolja. A 25, 27, 29 és 31. gesztációs napokon és az 1. és 4. posztnatális életkorban meghatározott különböző mobilitású szöveti vízfrakciók nem különböztek a kontrolloktól, annak ellenére, hogy az antenatális anyai steroid kezelés a magzati tüdő hialuronsav tartalmát jelentősen csökkentette (1,2).

2. Immunhisztokémiai módszer alkalmazásával munkacsoportunk elsőként írta le humán magzati agy különböző struktúráiban a szöveti vízforgalom szabályozásában meghatározó szerepet játszó vízcsatorna membrán fehérjék az aquaporin-1 (AQP1) és aquaporin-4 (AQP4) expressziójának az érés során bekövetkező változásait. AQP1 expressziója már 14 hetes foetusok plexus chorioidálisában kimutatható, de a festődés intenzitása és epithelsejten belüli elhelyezkedése a gesztációs korról jelentősen változik. AQP4-t először az archicortexben, majd 6-7 héttel később a neocortexben sikerült detektálni. AQP4 festődést csupán az astrocytáknál, az ependyma sejtekben és a piális felszínen találtunk. Megfigyeléseink szerint a gesztációs kor előrehaladtával az agyszövet víztranszportjában kitüntetett szereppel bíró csatorna fehérjék mennyiségének progresszív növekedése következik be, elsősorban azokban a struktúrákban, melyekben az osmotikus vízmozgás a legintenzívebb. (3)

3. Ismeretes, hogy újszülöttek cardiorespiratórikus adaptációjainak zavarai, különösen koraszülöttek esetében, súlyos következményekkel járnak. Gyakori a keringési elégtelenség, melynek hátterében az éretlen vasoreguláció, hypoxia és infekció a legjelentősebb pathogenetikai tényező. A keringés átrendeződésében, az életfontos szervek perfúziójának megőrzésében kitüntetett szerepe van a renin – angiotensin – aldosteron rendszernek (RAAR). A RAAR működését az adaptációt kísérő élettani és kóros változások messzemenően befolyásolják, de az is ismeretes, hogy a RAAR aktivitás meghatározásában örökletes tényezők, az egyes komponensek gén polymorphismusa is szerepet játszik. Munkánk során stabil keringéssel rendelkező és keringési elégtelenségben szenvedő alacsony súlyú koraszülöttek csoportját hasonlítottuk össze és a jellemző klinikai és laboratóriumi paraméterek mellett meghatároztuk az angiotensin convertáló konvertáló enzim (ACE) DD, ID és II polymorphismusát, valamint az angiotensin II R₁receptor AT 1166 AA, AC és CC polymorphismusát. Megállapítottuk, hogy az ACE DD polymorphismus esetén a keringési elégtelenség kialakulásának veszélye csökkent, míg a vizsgált egyéb genetikai variánsok a keringési elégtelenség szempontjából sem protaktív, sem veszélyeztető hatással nem bírtak (4).
4. Az endocardiális párna fejlődésének zavara, veleszületett szívfejlődési rendellenességek kialakulásához vezethet. Az endocardiális párna defektusát környezeti tényezők mellett (hypoxia, hyperglycaemia) genetikai tényezők határozzák meg. Az endocardiális párna fejlődésének egyik legfontosabb szabályozója a vasculáris endothelialis növekedési faktor (VEGF) melynek expresszióját és szöveti szintjét a VEGF gén funkcionális polymorphismusa befolyásolja. Vizsgálataink során 102 kongenitális szívfejlődési rendellenességben szenvedő beteg vérmintáinak retrospektív analízisével meghatároztuk a különböző VEGF allelek gyakoriságát (VEGF-460T/C, +405G/C) és megállapítottuk, hogy a VEGF+405C allel jelenléte növeli a szívfejlődési rendellenességek kialakulásának kockázatát (5).
5. Az éretlen vese csökkent koncentráló képességét hagyományosan a vese medulla/papilla hypotonicitásával és a vese ADH reaktiválásának beszűkülésével magyarázzák. A gyűjtőcsatornák alacsony ADH-függő osmotikus vízpermeabilitásáért a csökkenő ADH receptor – kötődés, az elégtelen adenyl cyclase aktiválás és a vízpermeabilitást közvetlenül mediáló AQP2 mRNS és fehérje alacsony expressziója a

felelős. Ezen túlmenően az éretlen vese képtelen egy jelentős corticopapilláris osmotikus grádiens kialakítására. Ennek okai: a strukturális éretlenség, csökkent ion és urea transzport és a fokozott medulláris keringés. Indirekt klinikai és experimentális adatok alapján azt a koncepciót fogalmaztuk meg, hogy a fenti tényezők mellett meghatározó szerepe van a renomedulláris interstitium magas hyaluronsav (HA) tartalmának. Ez utóbbi gátolja a vízreabsorptiót ily módon csökkenti a vese koncentráló képességét. A hydráció növekedésekor nő, dehydráció esetén csökken a vese HA tartalma. A szöveti HA tartalom változásaiért az ADH felelős, amely növeli a HA-t bontó enzim, a HA-ase aktivitását. A HA – mediált renális víztranszport klinikai jelentősége abban rejlik, hogy a renális HA tartalom terápiás megváltoztatásával diuresis, vagy antidiuresis indukálható. (6)

6. Saját eddigi eredményeink alapján a szerkesztők felkérésére önálló fejezetben foglaltam össze a nátrium homeostasis perinatális sajátosságait. Bemutattam a magzat és az újszülött nátrium anyagcseréjének élettani, korélettani és klinikai vonatkozásait, az endokrin és renális szabályozás érés során bekövetkező változásait, a hypo- és hypernatraemiák elhárításának és kezelésének lehetőségeit, valamint ezen elektrolitzavarok késői következményeit. (7, 8)
7. Kiterjedten vizsgáltuk a folyadékterek volumenének és összetételének kóros váltoásaival járó megbetegedések aetiopathogenesisét és klinikai sajátosságait. Ebben az összefüggésben elemeztük a haemolytikus uraemiás szindróma (9, 10), a csecsemő- és gyermekkori veseelégtelenség (11), az idiopathiás nephrosis szindróma (12) az akut proliferatív glomerulonephritis (13), a hyponatraemiás – hipertensív szindróma (14), valamint a gyermekkori folyadékkezelés elméletét és gyakorlatát (15, 16).

Irodalom

1. Brain water and electrolyte metabolism in fetal and neonatal rabbit pups exposed in utero to terbutaline, betamethasone and amiloride.
Arch Perinat Med 2005, 11: 40-44.
(Bogner P., Romvári R., Baka-Andrássy G., Szabó A., Repa I., Dóczi T., Sulyok E.)
2. Lung water and electrolyte metabolism in fetal and neonatal rabbit pups exposed in utero to terbutaline, batamethasone and amiloride.
Arch Perinat Med 10: 24-28, 2004.
(Bogner T., Romságy R., Baka – Andrássy G., Szabó A., Repa I., Sulyok E.)
3. Fetal development of membrane water channel proteins aquaporin-1 and aquaporin-4 in the human brain.
Int J Dev Neuroscience 2006, 24: 295-305
(Gömöri É., Pál J., Ábrahám H., Vajda Zs., Sulyok E., Seress L., Dóczi T.)
4. Angiotensin-converting enzyme DD genotype is preventive against circulatory failure in very-low-birthweight neonates.
Acta Paediatrica 2005, 19: 45-49.
(Nobilis A., Szabó M., Kocsis I., Sulyok E., Tulassay T., Vásárhelyi B.)
5. Single-nucleotide polymorphisms of VEGF gene are associated with risk of congenital valvuloseptal heart defects.
Am Heart J. 2005, 10: 1-4.
(Vannay Á., Vásárhelyi B., Környei M., Treszl A., Kozma G., Győrffy B., Tulassay T., Sulyok E.)
6. Hyaluronan-related limited concentration by the immature kidney.
Medical Hypothesis, 2005, 65: 1058-1061.
(Sulyok E., Nyul Z.)
7. Renal aspects of sodium metabolism in the fetus and neonate.
In Questions and Controversies in Neonatology Series Renal/Fluids and Electrolytes Volume Elsevier Science 2006 (in press)
Ed by Oh W., Guignard J-P., Baumgart S. (Sulyok E.)
8. Physical water compartments: A revised concept of perinatal water metabolism.
Physiol Res 2006, 55: 133-138.
(Sulyok E.)
9. HUS sajátos klinikai manifesztációja
Hypertonia és Nephrológia 2003; 7(2): 134
(Györke Zs., Degrell P., Török V., Nagy L., Sulyok E.)
10. Pneumococcus-infectiót követő haemolyticus uraemiás szindróma.
Hypertonia és Nephrológia 2003; 7(2): 140
(Tóth G., Hartmann Á., Györke Zs., Sulyok E.)

11. Csecsemő- és gyermekkori veseelégtelenség
Gyermekegyógyászati Továbbképző Szemle 2003; 8(1): 39 – 40.
(Sulyok E.)
12. Nephrosis-syndroma elsőfokú unokatestvérekben
Hypertonia és Nephrológia 2003; 7(2): 136.
(Nagy B., Török V., Györke Zs., Harangi F., Degrell P., Nagy L., Sulyok E.)
13. Acute proliferative glomerulonephritis
Pediatric Nephrology Ed by Avner E., Harmon W., Niaudet P. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 2004. 601-614.
(Sulyok E.)
14. Hyponatraemiás-hypertensiv syndroma (HHS) renovascularis hypertóniában.
Hypertonia és Nephrológia 2003; 7(S3): 54
(Györke Zs., Hartmann Á., Degrell P., Wittmann I., Tornóczy T., Nagy L., Sulyok E.)
15. Intravenous fluids for seriously ill children.
Lancet 2004; 363: 241
(Vajda Zs., Sulyok E., Dóczi T., Nielsen S.)
16. Endothelium-derived relaxing factor (EDRF) és Endothelin.
Nephrologia. Szerk: Rosivall L., Kiss I. Medintel Kiadó Bp. 2003.
(Sulyok E.)